Aus dem Physiologischen Institut
der Philipps-Universität zu Marburg a. d. Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Hensel)

Lokale Gehirndurchblutung bei Katzen und Hunden unter dem Einfluß vasoaktiver Substanzen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg a. d. Lahn

vorgelegt von
Horst Heinrich Schmidt-Martens
aus Barkhausen-Porta

1972

Marburg 1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546005_0030

Aus dem Physiologischen Institut
der Philipps-Universität zu Marburg a. d. Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Hensel)

Lokale Gehirndurchblutung bei Katzen und Hunden unter dem Einfluß vasoaktiver Substanzen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg a. d. Lahn

vorgelegt von
Horst Heinrich Schmidt-Martens
aus Barkhausen-Porta

Marburg 1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 13. 6. 1972.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan:	Prof. Dr. Oepen
Referent:	Prof. Dr. H. Hensel
Correferent:	Prof. Dr. Schmid

Meinen Eltern in Dankbarkeit

gewidmet

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	Einleitung	1
B.	Methodik	3
	a) Meßprinzip	3
	b) Material, Operationstechnik und Versuchsdurchführung	9
C.	Substanzen	12
D.	Ergebnisse	17
E.	Besprechung der Ergebnisse	30
F.	Zusammenfassung	36

Tabellen

Literaturverzeichnis

A. Einleitung

Eine fortlaufende Durchblutungsmessung im Inneren des Gehirns wurde durch ein von GIBBS 1933 angegebenes Prinzip zur Registrierung der lokalen Gehirndurchblutung ermöglicht, welches von NOYONS u. Mitarb. 1936, LUBSEN 1940, GRAYSON 1952, BETZ u. HENSEL 1962 und ZESCHKE 1967 mehrfach modifiziert wurde. Mit der Methode nach BETZ u. HENSEL konnten Autoren wie BETZ 1965, BETZ u. WÜNNENBERG 1967, PFEIFFER 1964 und KOZAK 1967 die lokale Durchblutung im Inneren des Gehirns in akuten und chronischen Versuchen messen. Mit modifizierten Wärmeleitmessernnach HENSEL (1959) und BETZ u. WÜLLENWEBER (1962) ist es möglich, auch die Durhcblutung auf der Gehirnoberfläche zu registrieren. Beide Methoden gestatten eine exakte Registrierung kurzfristiger Durchblutungsänderungen.

Andere Methoden zur Messung der Gehirndurchblutung wurden von verschiedenen Autoren entwickelt. So verwendete GOTTSTEIN 1962 Zustrommessungen durch die Arteria vertebralis mittels eines "bubble-flow-meters", um den Einfluß vasoaktiver Substanzen auf den Gehirnkreislauf von Katzen und Hunden zu messen. Bei ähnlicher Fragestellung hatten schon SCHNEIDER u. SCHNEIDER 1934

den Zustrom durch die Arteria carotis mittels einer Thermostromuhr registrieren. Methodisch ähnlich gingen MEYER u. Mitarb. 1967 vor. Sie konnten mit einem elektromagnetischen Flowmeter den Zustrom durch die A. carotis externa und interna sowie die A. vertebralis bei Stimulation des cervikalen sympathischen Systems messen. Diese Methoden lassen zwar quantitative Schätzungen schneller Blutfluß-änderungen zu, haben jedoch gegenüber der Registrierung der lokalen Gehirndurchblutung mit Hilfe von Wärmeleitsonden den Nachteil, daß sie nur an narkotisierten Tieren möglich sind und außerdem einen Integralwert über ein größeres Hirnareal erfassen. Andere, teilweise auch in der Klinik verwendete Methoden lassen sich zwar an wachen Menschen und Tieren durchführen, doch können kurzfristige Durchblutungsänderungen nicht erfaßt werden. Hier sind die Stickoxydulmethode nach KETY u. SCHMIDT (1948), die von MEYER u. Mitarb. 1967 modifiziert wurde, die Krypton^{85}-Methode nach LASSEN u. KLEE (1965) und die Xenon^{133}-Clearance-Technik nach ISBESTER u. Mitarb. (1966) zu nennen. VIANCOS u. Mitarb. registrierten 1966 den O_2-Druck der Vena jugularis, der nach KETY u. SCHMIDT (1948) und PATTERSON u. Mitarb. (1955) als Maß für die Gehirndurchblutung angesehen werden kann. HAINING

u. Mitarb. konnten 1968 die Durchblutung in verschiedenen Arealen des Rattengehirns mittels einer Hydrogen-Clearance-Methode messen.

Um die Wirkung von drei vasoaktiven Substanzen auf die Gehirndurchblutung zu untersuchen, wurde in der folgenden Arbeit die von BETZ u. HENSEL 1962 angegebene Methode verwendet. Dabei wurden akute und chronische Versuche an Katzen und Hunden durchgeführt.

B. Methodik

a) Meßprinzip

Zur Messung der Durchblutung im Inneren des Gehirns bei akuten und chronischen Versuchen wurde eine modifizierte doppelläufige Wärmeleitsonde (BETZ u. HENSEL 1962) verwendet. Die Sonde, mit der ich die akuten Versuche an Katzen durchführte, besteht aus einem Kunststoffsockel (Araldit) von 15 mm Durchmesser, der an seiner Unterseite zwei 20 mm lange Hohlnadeln von 0,5 mm Außendurchmesser im Abstand von 10 mm trägt. Die für die chronischen Versuche an Hunden verwendete Sonde besitzt einen Kunst=

Abb.1: Doppelsonde zur chronischen Implantation in den Hypothalamus des Hundes.

stoffsockel, der eigens den anatomischen Verhältnissen eines langköpfigen Hundeschädels angepaßt ist (Abb.1). Die 30 mm langen Hohlnadeln an seiner Unterseite haben einen Außendurchmesser von 0,8 mm und einen Abstand von 12 mm. In die Sockel beider Sondentypen sind Bohrlöcher eingelassen, die eine Verschraubung der Sonden mit der Schädeldecke ermöglichen.

Beide Spitzen der Sonden enthalten je ein elektrisches Heizsystem, mit dem die Nadeln alternierend aufgeheizt werden können (Abb.2). Als Heizwiderstand dient ein 3 mm langer und 0,5 mm dicker Konstantandraht und als Heizstromzuführung ein Kupferdraht, der einen möglichst großen Durchmesser haben soll. Das Meßsystem bilden drei in Serie geschaltete Thermoelemente, deren Material ebenfalls aus Kupfer und Konstantan(Thermospannung 42 $\mu V/^{o}C$) besteht. Die Nadeln sind mit Araldit ausgegossen. An der Oberfläche des Kunststoffsockels befinden sich fünf Mikrosteckerbuchsen, über die die Sonde an das Registriergerät angeschlossen werden kann.

Das von GOLENHOFEN, HENSEL u. HILDEBRANDT 1963 eingehend beschriebene Meßprinzip besteht darin, daß die Temperaturdifferenz zwischen einem geheizten und nicht geheizten Körper (Nadelspitze)

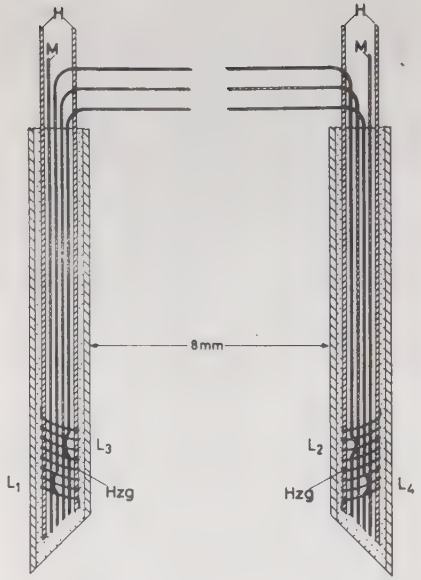


Abb.2: Schnitt durch die Nadeln eines Meß=elements zur Registrierung der lokalen Durch=blutung im Inneren des Gehirns. H=Heizleitung, M=Meßleitung, L=Lötstellen der Thermoelemente. Die Nadeln sind mit Araldit ausgegossen. (Aus der Habil.-Schrift von E. BETZ, Marburg 1965)

des Wärmeleitmessers fortlaufend registriert wird. Damit wird es möglich, den Grad des Wärmeabtransportes von dem geheizten Körper, der in diesem Fall im Gehirn liegt, fortlaufend zu messen.

Wird eine Wärmequelle mit konstanter Wärmeproduktion Q in ein homogenes Medium großer Ausdehnung und gleichmäßiger Temperatur gebracht, so ist bei elektrischer Aufheizung die Wärmeleitzahl λ folgendermaßen definiert:

$$\lambda = \frac{k \cdot I^2}{\vartheta}$$

Die Dimension der Wärmeleitzahl ist durch diejenige Wärmemenge (cal) bestimmt, die bei einem Temperaturgefälle von $1^{\circ}C/cm$ durch eine Querschnittseinheit (cm^2) pro Zeiteinheit (sec) fließt $cal \cdot cm^{-1} sec^{-1} {}^{\circ}C^{-1}$. In obiger Gleichung bedeuten: I die Heizstromstärke, mit der das elektrische Heizsystem aufgeheizt wird, ϑ die am Registriergerät ablesbare Temperaturdifferenz zwischen geheizter und ungeheizter Lötstelle, und k eine durch die Geometrie der Sonde bestimmte Konstante, die vor den Versuchen gemessen werden muß. Hierzu wird die Sonde in 10%-ige Gelatinelösung, die eine bekannte Wärmeleitzahl von $12{,}5 \cdot 10^{-4} cal\ sec^{-1} cm^{-1}\ {}^{\circ}C^{-1}$ hat, gebracht.

Die Berechnung von k erfolgt dann nach der Formel:

$$k = \frac{\lambda \cdot \vartheta}{I^2} \cdot$$

Wird die Wärmequelle, die sich in meinen Versuchen in der Spitze der Wärmeleitsonden befindet, in ein durchblutetes Gewebe gebracht, so erfolgt der Wärmeabtransport nicht ausschließlich durch Wärmeleitung (Konduktion), sondern auch durch den Wärmeabtransport mit dem strömenden Blut (Konvektion). Es wird also nicht die physikalische Wärmeleitzahl, sondern eine Größe, die man mit Wärmetransportzahl oder Scheinleitzahl bezeichnet, gemessen.

Wenn in den in dieser Arbeit durchgeführten Versuchen teilweise nur die Änderung der Wärmetransportzahl angegeben wird, so ist das nur ein relatives Maß für die Durchblutungsänderung. Es ist aber auch möglich, diese in Prozent der Ruhedurchblutung anzugeben, wenn man die Differenz zwischen Ruhedurchblutung und nicht durchblutetem Katzengehirn als 100% setzt. Die Wärmetransportzahl des toten Katzengehirns beträgt nach BETZ u. HENSEL (1962) $12{,}1 \pm 0{,}36 \cdot 10^{-4}$ cal $sec^{-1} cm^{-1} {}^{\circ}C^{-1}$.

Neben der Gehirndurchblutung wurde in den akuten Versuchen dieser Arbeit auch der

Blutdruck in der Bauchaorta mit einem Statham-Element der Firma Hellige registriert.

b) Material, Operationstechnik u. Versuchsdurchführung

1) akute Versuche

Die akuten Versuche wurden an narkotisierten Katzen beiderlei Geschlechts durchgeführt. Ihr Gewicht lag zwischen 2,6 und 4,0 kg. Die Tiere wurden mit 30 mg/kg Pentobarbital-Na[1)] narkotisiert, das sich als Langzeitnarkotikum für Tierversuche bewährt hat und kaum die Gehirndurchblutung ändert (BETZ, 1964). Ca. 30 min nach Narkosebeginn konnte mit der Operation begonnen werden. Zunächst wurde ein dem Durchmesser der Arteria femoralis entsprechender Polyäthylen-Katheter, woran ein Statham-Element zur fortlaufenden Blutdruckregistrierung angeschlossen war, durch die A. femoralis in die Bauchaorta vorgeschoben. Danach wurde ein weiterer Polyäthylen-Katheter zur Injektion vaso-aktiver Substanzen in die Femoralvene eingebunden. Nach Freilegung des Schädeldaches führte ich die Nadeln der Sonde durch Bohrlöcher, die sich etwa 5 mm hinter der Sutura coronalis befanden, an bilateral

[1)] Pentobarbital-Na (Nembutal[R]): Hersteller Firma Abbot, London

symmetrischen Stellen in das Gehirn ein. Die Nadelspitzen waren dann 5 mm lateral der Medianlinie in einem der Nadellänge entsprechenden Abstand von der Schädeloberfläche lokalisiert. Bei diesen akuten Versuchen verzichtete ich auf eine Verschraubung der Sonde mit der Schädeldecke, da der Kopf der Katze fest eingespannt war. Nach ca. 15-minütiger Registrierung der Ruhedurchblutung wurde die zu untersuchende Substanz in vier verschiedenen mittleren Dosierungen injiziert. Der Zeitraum zwischen zwei Injektionen richtete sich danach, wie schnell sich die Durchblutung wieder normalisierte und so wieder von einer Ruhedurchblutung gesprochen werden konnte. Er lag jedoch nie unter 15 min. Unter 49 Injektionen entfielen 12 Einzelversuche auf die mittlere Dosis von 3 mg/kg, je 13 auf 6 mg/kg und 15 mg/kg sowie 11 auf 30 mg/kg.

2) chronische Versuche

In 44 Versuchen untersuchte ich drei vasoaktive Substanzen an drei wachen, frei beweglichen, langköpfigen Hunden beiderlei Geschlechts mit chronisch implantierten Wärmeleitsonden. Das Gewicht der Hunde lag zwischen 6 und 10 kg. Methodisch ging ich bei der 3-4 Wochen vor Versuchsbeginn durchgeführten Implantation so vor, daß ich in der Kopfhaut der

mit 30 mg/kg narkotisierten Tiere einen 5 cm langen, medianen Schnitt anlegte. Danach konnte der darunterliegende Musculus intersuturalis in gleicher Länge durchtrennt werden. Der an der Crista sagittalis externa ansetzende mächtige M. temporalis wurde dann beiderseits an seiner Ansatzstelle durchschnitten und so nach lateral geschoben, daß der Sondensockel später fest auf der Schädeloberfläche aufliegen konnte. Durch bilateral symmetrische Bohrlöcher, die ich etwa 1 cm hinter der Vereinigung der beiden Cristae frontales externae zur Crista sagittalis externa anbrachte, wurden die Sondennadeln durch den darunterliegenden Temporallappen (siehe SHEIFFERLE 1966) in den Hypothalamus eingestochen. Anschließend verschraubte ich den Sondensockel mit dem Schädeldach durch Schrauben von 3 mm Gewindedurchmesser.

Vor den eigentlichen Versuchen wurden die Hunde mit einem 5%-igen CO_2-Luft-Gemisch beatmet, da CO_2 nach Angaben von KETY u. SCHMIDT (1948), NOELL u. SCHNEIDER (1944) sowie SHACKELFORD u. Mitarb. (1966) zu den stärksten Durchblutungserhöhungen im Gehirn führt. So konnte ich feststellen, ob die Lage der Sonden im Hypothalamus imstande war, eine Durchblu-

tungsänderung anzuzeigen, was bei den hier unter= suchten Hunden der Fall war.

Bei den einzelnen Versuchen wurde den wachen Tieren nach längerer Registrierung der Ruhe= durchblutung das Nikotinsäurederivat per os zugeführt und Tebonin^{R} in das Hinterbein injiziert. Nach Gabe des Nikotinsäurederivates registrierte ich die Gehirn= durchblutung über einen Zeitraum von 4 Std. in einmal 9 und einmal 11 Versuchen. Nach Injektion von Tebonin^{R} wurde die Gehirndurchblutung über jeweils 6 Std. in zweimal 10 und einmal 4 Versuchen gemessen. Die Tiere befanden sich während der Messungen in Holz= kästen, in denen sie sich frei bewegen konnten.

C. Substanzen

a) L 3428

In akuten Versuchen untersuchte ich die Substanz L 3428, Amiodaron^{R} [1] Butyl-2(dijod-3',5'diäthyl= aminoäthoxy-4'benzoyl)-3benzofuran. Amiodaron^{R} beschleunigt nach bisher vorliegenden Untersuchungen

[1] Hersteller: Firma Labez, Belgien.

die Herzarbeit und erhöht die Durchblutung der Herzkranzgefäße. Der Sauerstoffbedarf des Myokards soll nicht beeinflußt werden, was unabhängig von der Wahl der Dosierung ist. Der arterielle Druck soll nach Gabe von L3428 nur vorübergehend mäßig abfallen. Eine Wirkung auf die Nieren- und Leberfunktion sowie den Lipidstoffwechsel konnte nicht gefunden werden.

Bei meinen Untersuchungen wurde aus dem zunächst in Pulverform vorliegenden L 3428 eine 5%-ige Lösung aus Aqua dest. hergestellt. Diese erhitzte ich im Wasserbad bis auf etwa 70°C, bis nach ungefähr 45 min die Lösung klar wurde. Niedrigere Konzentrationen erhielt ich durch Verdünnung dieser Stammlösung mit Aqua dest. der gleichen Temperatur. Während eines Versuches mußte eine konstante Temperatur der Lösung von 35°C aufrechterhalten werden. In dieser Form wurde sie injiziert.

b) Tebonin

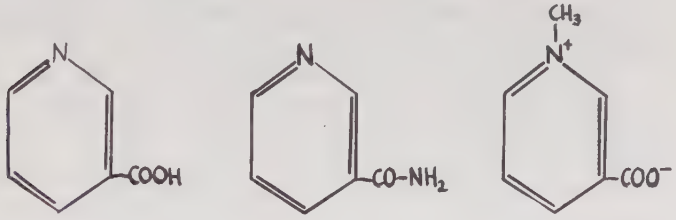
Bei der mit Tebonin 04/Bi bezeichneten Substanz handelt es sich um einen Extrakt aus den Blättern des Ginkgo biloba, der mit Flavonglykosiden angereichert wurde. In Ginkgoblättern kommen neben Kämpferol, Quercitin, Luteolin, Delphidenin und vermutlich Isorhamnetinglykosiden auch Flavon-Aglycone vor. Es sind dies die

Biflavone Ginkgetin, Isoginkgetin und Bilobetin, die mit Hilfe des Lösungsvermittlers Cremophor EL in eine injizierbare Form gebracht wurde (persönl. Mitteilung des Herstellers).

Pharmakologisch bewirkt Tebonin eine Erweiterung der peripheren Gefäße, der Herzkranzgefäße und der Hirngefäße. Der vasodilatatorische Effekt beruht nach PETER, FISEL u. WEISSER (1966) auf einer unmittelbaren Beeinflussung der glatten Gefäßmuskulatur. Ferner kommt dem Tebonin ein nutritiver Effekt zu, indem er offenbar in den Gefäßstoffwechsel eingreift. In einer Langzeittherapie mit Tebonin konnte bei Patienten mit Angioorganopathien ein gutes Resultat erzielt werden (MUTH, 1967). Hierbei wurden besonders diabetogene Angiopathien günstig beeinflußt, was von MUßGNUG u. ALMANY (1969) sowie von BRYDE u. SIEBNER (1970) bestätigt werden konnte. Tebonin fördert auch die Ausbildung von Kollateralen (GAU, 1969). Nach hirnszintigraphischen Untersuchungen von BIRKMAYER,DANIELCZY u. ZITA (1967) und elektro= encephalographischen Untersuchungen von HEMMER u. TZAVELLAS (1967) scheint Tebonin einen günstigen Einfluß auf die Ernährung und Durchblutung des Gehirns auszuüben.

c) Nikotinsäure

Der von FUNK 1913 erstmals isolierte Stoff wird aus dem Verdauungskanal gut resorbiert. Im Organismus wird Nikotinsäure in das Amid umgewandelt und der weitaus größte Teil in Form des Alkaloids Trigonellin ausgeschieden.



Nikotinsäure Nikotinamid Trigonellin

Nikotinamid stellt das exogene Vorstadium bestimmter Coenzyme dar und greift somit in den intermediären Stoffwechsel ein. Es hat eine spezifische Heilwirkung bei Pellagra. Weiterhin bewirkt es eine Gefäßdilatation der Haut an Kopf, Hals und den oberen Teilen des Rumpfes.

Einige, zum Teil neuere Arbeiten deuten auf mehrere Wirkungen hin, die klinisch und pharmakologisch untersucht wurden. So sollen nach SOIBEL (1966) niedrige Dosen von Nikotinsäure die Koronardurchblutung bei Patienten mit Myokardinfarkt

erhöhen. Ein nach SIDORUK (1967) untersuchter Äthyl-Ester der Nikotinsäure bewirkte bei Katzen, Mäusen und Menschen eine Erweiterung der Koronar- und Nierengefäße und der Gefäße der menschlichen Hand. ABDEL-AZIZ stellte 1966 bei Katzen und Hunden nach Gabe von Nikotinsäure einen leichten Blutdruckabfall fest, den er auf eine periphere Gefäßerweiterung zurückführte. Subjektive Beschwerden bei Patienten mit Koronarsklerose (SAVENKO, 1967) und chronischem cerebralen Syndrom (DEITRICK, 1967) verminderten sich nach kurzer Zeit signifikant. Eine bei Ratten durch eine bestimmte Diät hervorrufbare Arteriosklerose wird durch vorherige Gabe eines Nikotinsäurederivates verhindert (BRUS u. RYSZARD, 1967). Nach STOCK u. WESTERMANN (1966) wird eine durch Adrenalin und ACTH hervorgerufene Lipolyse geblockt und nach KOTTKE, BOLLMANN u. JUERGENS (1962) eine mit Hypothyreoidismus assoziierte Hypercholesterinämie reduziert. Bei Versuchen von RICH, SCHEINBERG u. BELLE(1953) erhöhte sich der Druck des Liquor cerebrospinalis, der in einer direkten Beziehung zur Gehirndurchblutung stehen soll, nach Gabe von Nikotinsäure nicht. Es trat jedoch regelmäßig ein deutliches Erröten des Gesichtes auf.

D. Ergebnisse

a) L 3428

Für jede Dosierung wurde eine Graphik, die den zeitlichen mittleren Verlauf der Gehirndurchblutung bzw. des arteriellen Drucks (Abb. 3 u. 4) darstellt, angefertigt. Hierzu wurde für jede Minute der Mittelwert von $\Delta\lambda$ in Prozent der Ruhedurchblutung bzw. der Mittelwert der Blutdruckänderung mit den dazugehörigen Standardabweichungen errechnet. Ergebnisse der Einzelmessungen befinden sich im Anhang.

3 mg/kg L 3428

Die bei dieser Dosierung aus 11 Einzelversuchen gewonnenen Kurven zeigen deutlich signifikante Änderungen sowohl der Gehirndurchblutung als auch des Blutdruckes. Schon nach zwei Minuten ist die Wärmetransportzahl im Mittel um 6,2% der Ruhedurchblutung angestiegen, worauf die Kurve annähernd parallel der Abszisse verläuft. Der Blutdruck fällt in einer Minute um 10 mm Hg und nähert sich fast asymptotisch während der folgenden 11 min dem Ruheblutdruck.

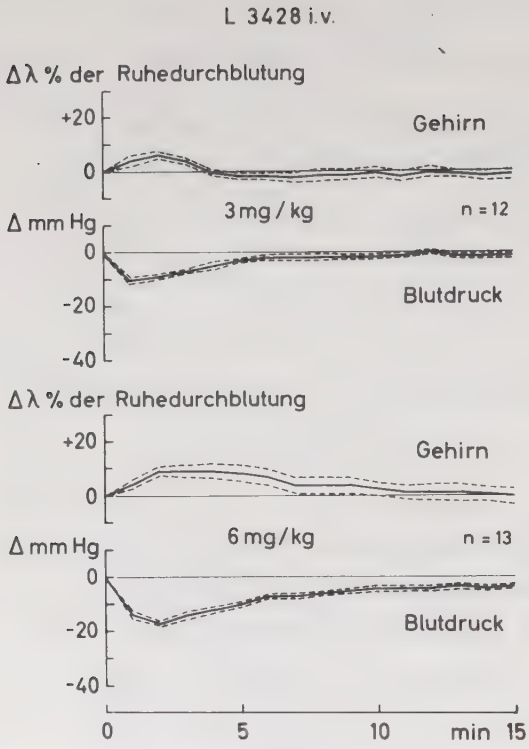


Abb.3: Zeitliche Änderung der Gehirndurch= blutung und des Blutdruckes bei Katzen nach Gabe von 3 und 6 mg/kg L 3428 i. v.

6 mg/kg

Hier steigt die aus 13 Messungen gewonnene Kurve der Durchblutungsänderung innerhalb der ersten 2 min auf einen Wert, der 9,2% von λ_R beträgt. Ein nach weiteren 2 min einsetzender Durchblutungs= abfall führt nach insgesamt 15 min zum Erreichen der Ruhedurchblutung. Wie aus dem Verlauf der Blutdruck= kurve zu ersehen ist, fällt dieser in 2 min um 17 mm Hg. In den folgenden 13 min nähert er sich nur bis auf 3 mm Hg dem Ausgangswert.

15 mg/kg L 3428

In 5 min erreicht der Mittelwert des Durchblutungs= anstieges ein über 2 min anhaltendes Maximum von 19% von λ_R. Nach 15 min liegt die Durchblutung immer noch 1% über der Ruhedurchblutung. Der größte arterielle Druckabfall ist auch hier schon nach 2 min mit 32 mm Hg zu verzeichnen. Eine Minute bleibt der Wert konstant und steigt dann langsam wieder bis auf 10 mm Hg unter den Ausgangswert an.

30 mg/kg L 3428

Diese Dosis läßt die Durchblutung in 5 min bis auf 17%, in 8 min bis auf 18,5% der Ruhedurchblutung ansteigen. Dann erst tritt ein langsamer Abfall

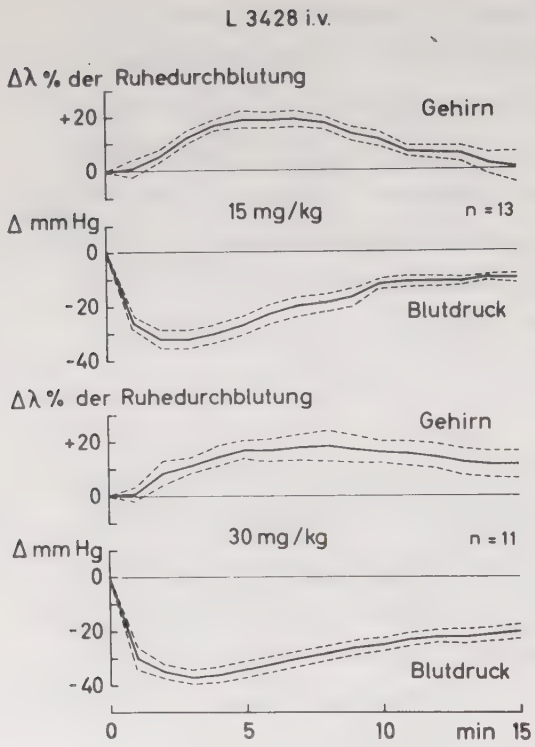


Abb.4: Zeitliche Änderung der Gehirndurch= blutung und des Blutdruckes bei Katzen nach Gabe von 15 und 30 mg/kg L 3428 i.v.

ein, der sich aber nur bis auf 11,5% dem Ausgangs= wert nähert. Der Blutdruck sinkt in einer Minute steil um 30 mm Hg und in den folgenden 2 min um weitere 7 mm Hg. 7 min nach Injektion der Substanz beträgt die Blutdrucksenkung noch immer 30 mm Hg, 15 min danach noch 20 mm Hg.

Vergleich der maximalen Veränderungen:

Bisher wurden, um den zeitlichen Verlauf der Durch=

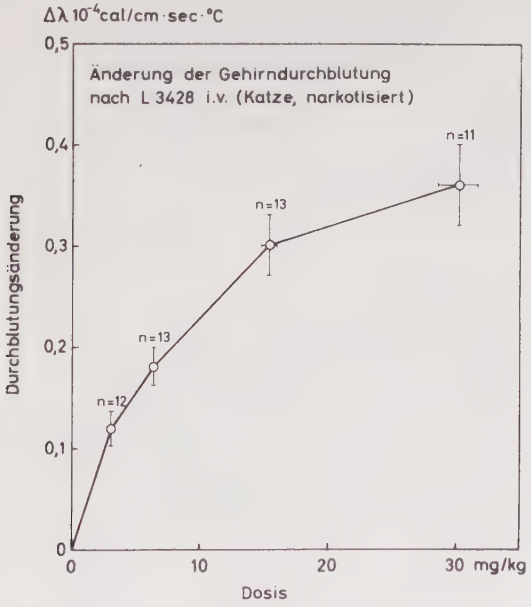


Abb.5

blutung und des Blutdruckes graphisch darzustellen, aus synchronen Werten der Einzelversuche Mittelwerte gebildet. Im Folgenden sind die Mittelwerte beschrieben, die sich bei jeder Dosis aus den maximalen Durchblutungs- (Abb.5) bzw. Blutdruckänderungen (Abb.6) jedes Einzelversuches ergeben. Weiterhin lassen sich die Zeiten, in denen diese maximalen

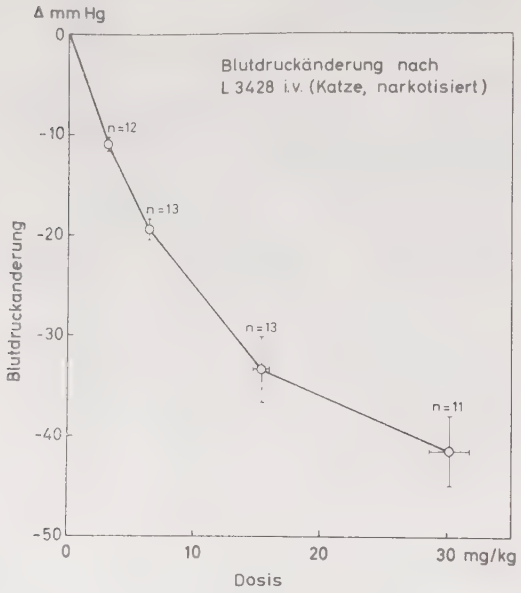


Abb.6

Durchblutungserhöhungen erreicht werden (t_{max}), und die Halbwertzeiten ($t_{max/2}$) im Mittel angegeben (Abb.7). Unter Halbwertzeit versteht man diejenige Zeit nach Injektion der Substanz, in welcher die Durchblutung wieder auf die Hälfte der maximalen Auslenkung zurückgegangen ist.

Schon bei der kleinsten applizierten

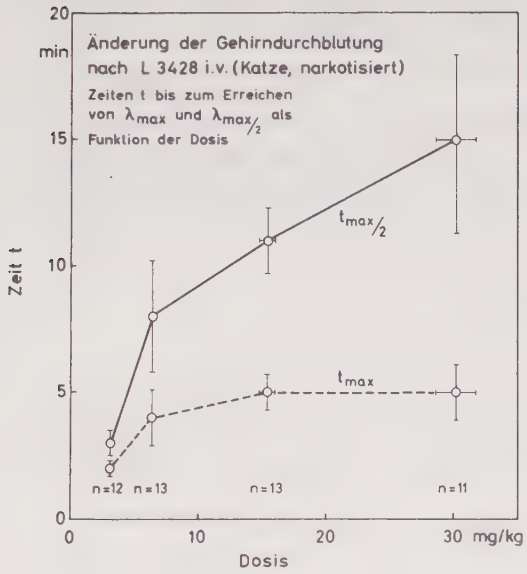


Abb.7

Dosis zeigte sich eine mittlere maximale Durchblutungserhöhung von $\Delta\lambda = 0{,}11 \pm 0{,}02 \cdot 10^{-4}$ cal $sec^{-1} cm^{-1} {}^{o}C^{-1}$. t_{max} beträgt $2 \pm 0{,}3$ min und $t_{max/2}$ $3 \pm 0{,}5$ min. Der Blutdruck fällt um $11 \pm 0{,}5$ mm Hg. 6 mg/kg erhöhen die Durchblutung um $0{,}18 \pm 0{,}02 \cdot 10^{-4}$. Die dazugehörigen Zeiten liegen bei $4 \pm 1{,}1$ min (t_{max}) und $8 \pm 2{,}2$ min ($t_{max/2}$). Hierbei ist ein arterieller Druckabfall von 18 ± 1 mm Hg zu verzeichnen. $0{,}3 \pm 0{,}03 \cdot 10^{-4}$ beträgt $\Delta\lambda$ nach Injektion von 15 mg/kg L 3428, wobei t_{max} und $t_{max/2}$ Werte von $5 \pm 0{,}7$ min und $11 \pm 1{,}3$ min erreichen. Der Blutdruck erniedrigte sich mit $35 \pm 2{,}8$ mm Hg um fast das Doppelte der nächst kleineren Dosis. 30 mg/kg erhöhen diese Werte mit Ausnahme der Halbwertzeit nicht mehr wesentlich: $\Delta\lambda = 0{,}35 \pm 0{,}05 \cdot 10^{-4}$, $t_{max} = 5 \pm 1{,}1$ min, $t_{max/2} = 15 \pm 3{,}8$ min, Blutdruckabfall $= 41 \pm 2{,}5$ mm Hg.

b) Tebonin

Aus drei Versuchsreihen, von denen zwei aus zehn und eine aus vier Versuchen bestehen, wurden Mittelwerte der Durchblutungsänderungen, die 30, 60, 90...360 min nach Injektion der Substanz auftraten, errechnet und graphisch dargestellt. Diese im Folgenden unter 1., 2. und 3. beschriebenen

Mittelwertkurven zeigen die Abbildungen 8, 9 und 10.

1. 60 min nach Versuchsbeginn erhöht sich die Gehirn= durchblutung geringfügig um $\Delta\lambda = 0{,}03 \pm 0{,}07 \cdot 10^{-4}$ cal sec^{-1} cm^{-1} $°C^{-1}$. Nach weiteren 60 min ist bei einem $\Delta\lambda$ von $0{,}09 \pm 0{,}03 \cdot 10^{-4}$ die Standardabweichung im Verhältnis zum $\Delta\lambda$ so klein, daß von diesem Zeitpunkt an von einer signifikanten Abweichung gesprochen werden kann. Die Durchblutungsänderung nimmt nun stetig zu und erreicht erst bei Versuchsende einen maximalen Wert von

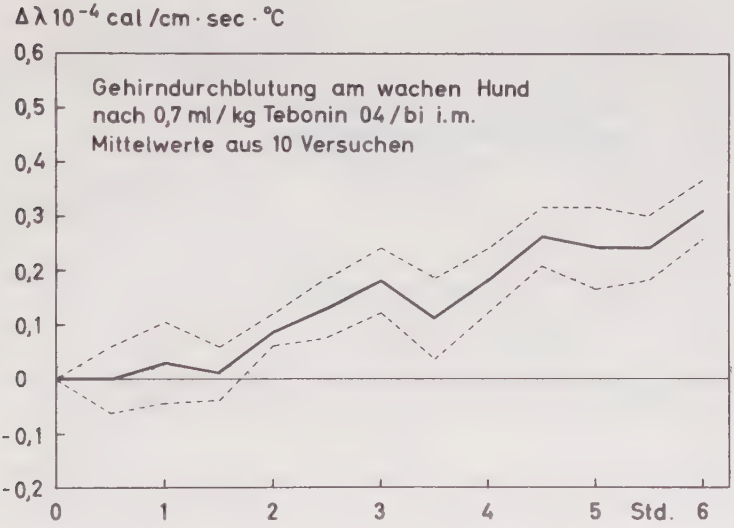


Abb.8

$\Delta\lambda = 0,31 \pm 0,05 \cdot 10^{-4}$.

2. Schon 30 min nach Injektion der Substanz weist die Mittelwertkurve mit einem $\Delta\lambda$ von $0,03 \pm 0,02 \cdot 10^{-4}$ eine leichte Durchblutungserhöhung auf. Ein annähernd exponentieller Verlauf während der folgenden 90 min läßt sie erstmalig eine signifikante Abweichung erreichen ($\Delta\lambda = 0,21 \pm 0,05 \cdot 10^{-4}$). Nach $\Delta\lambda$-Werten von $0,13 \pm 0,05 \cdot 10^{-4}$ bei 150 min und $0,21 \pm 0,05 \cdot 10^{-4}$ bei 180 min steigt die Durchblutung kontinuierlich an, bis nach insgesamt 300 min

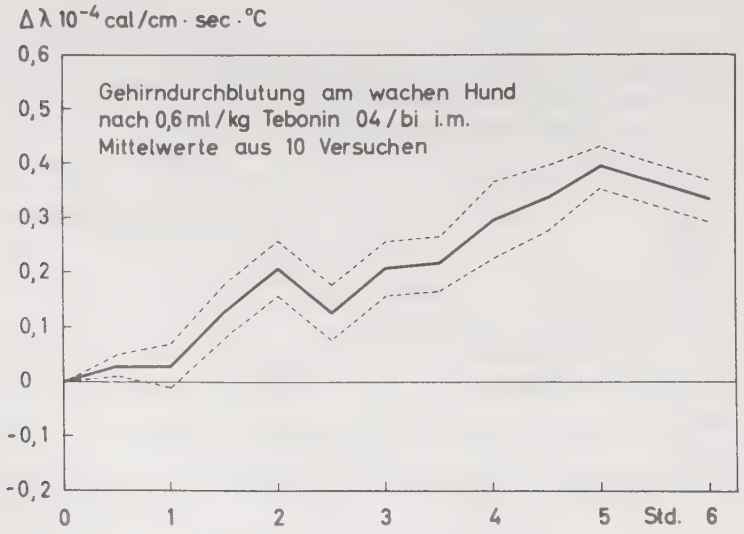


Abb.9

ein maximaler Wert von $\Delta\lambda = 0,4 \pm 0,04 \cdot 10^{-4}$ erreicht ist. Bis zum Ende des Versuches fällt diese Erhöhung wieder auf $\Delta\lambda = 0,34 \pm 0,04 \cdot 10^{-4}$ ab.

3. Diese aus nur vier Einzelversuchen gebildete Kurve zeigt ebenfalls schon nach 30 min eine Erhöhung von $\Delta\lambda = 0,05 \pm 0,12 \cdot 10^{-4}$. 90 min nach Versuchsbeginn ist die größte Durchblutungsänderung ($\Delta\lambda = 0,25 \pm 0,05 \cdot 10^{-4}$) zu verzeichnen. Bis zum Ende der Kurve bewegen sich die $\Delta\lambda$-Werte dann zwischen $0,12 \cdot 10^{-4}$ und $0,2 \cdot 10^{-4}$, wobei allerdings häufig relativ große Standardabweichungen

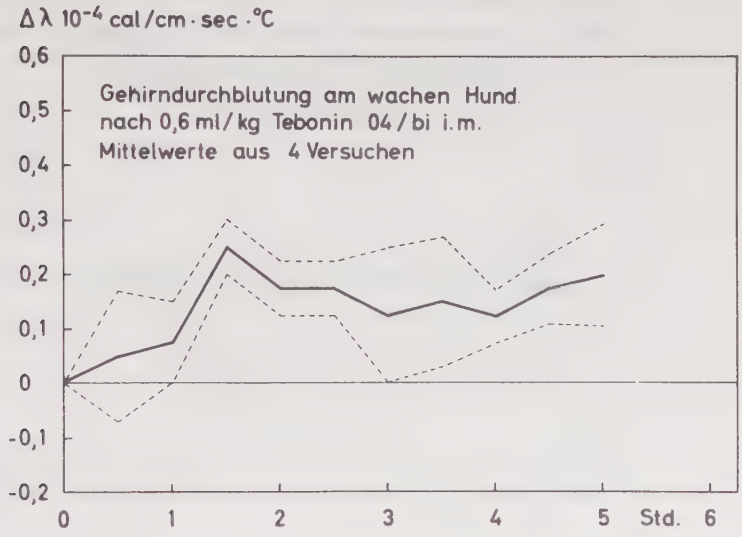


Abb.10

vorliegen.

c) Nikotinsäure

Je eine Versuchsreihe mit 100 und 200 mg/kg eines Nikotinsäurederivates wurden in gleicher Weise ausgewertet und graphisch dargestellt, wie das bei Tebonin oben beschrieben wurde. Die über 4 Std. registrierte Gehirndurchblutung zeigt nach 100 mg/kg NSD weder eine eindeutige Erhöhung noch Erniedrigung (Abb.11). Ihre

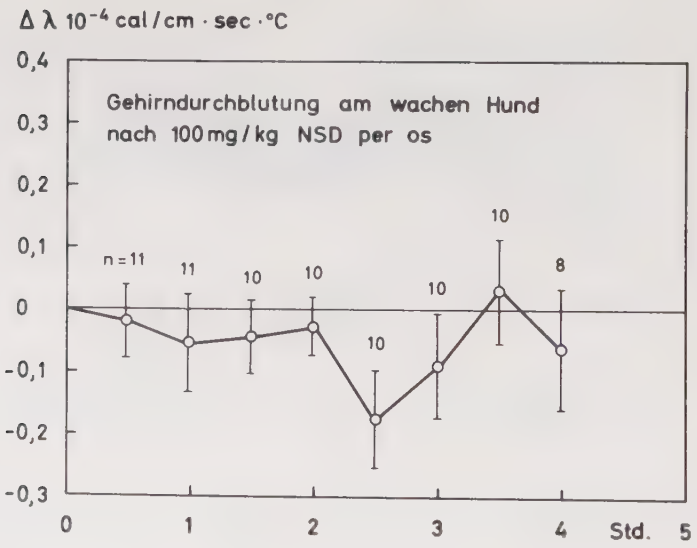


Abb.11

maximale negative bzw. positive Veränderung liegt mit $\Delta\lambda = -0{,}18 \pm 0{,}08 \cdot 10^{-4}$ bei 120 min bzw. $\Delta\lambda = +0{,}03 \pm 0{,}09 \cdot 10^{-4}$ bei 210 min. Diese sind jedoch, wie ihre Standardabweichungen zeigen, nicht signifikant. Auch die Gabe von 200 mg/kg hat keine wesentliche Veränderung der Ruhedurchblutung zur Folge (Abb.12). Die Abweichungen der Mittelwertkurve von der Abszisse bewegt sich nur zwischen einem $\Delta\lambda$ von $+0{,}03 \pm 0{,}06 \cdot 10^{-4}$ (150 min) und $-0{,}05 \pm 0{,}07 \cdot 10^{-4}$ (180 min).

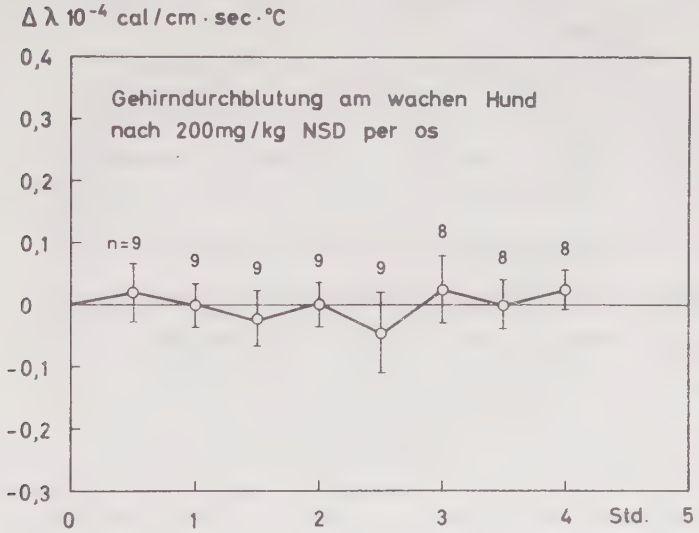


Abb.12

E. Besprechung der Ergebnisse

a) L 3428

In den von mir durchgeführten Versuchen kam es in allen Fällen zu einer signifikanten Veränderung sowohl der Gehirndurchblutung als auch des arteriellen Drucks: Kleine Dosierungen hatten einen geringen Durchblutungsanstieg und einen leichten Blutdruckabfall zur Folge, während große Verabreichungen von L 3428 einen erheblichen Durchblutungsanstieg und einen starken Blutdruckabfall bewirkten.

Wenn wir die Mittelwerte der maximalen Durchblutungserhöhungen (Abb.5) und die der maximalen Blutdruckänderungen (Abb.6) vergleichen, so ergibt sich eine fast lineare Beziehung zwischen Durchblutungsanstieg und Blutdruckabfall (Abb.13). Aus den Abbildungen 5 und 6 geht weiterhin hervor, daß mit steigender Dosierung die Zunahme der Veränderung geringer wird. Die Kurven nähern sich asymptotisch einem maximalen Veränderungswert. Dieser Wert wird in meinen Versuchen von der t_{max}-Kurve (Abb.7) schon bei 15 mg/kg L 3428 erreicht, während die Halbwertzeiten sich bei meinen Versuchen noch keinem Grenzwert nähern. Diese Überlegungen können natürlich nur für einen

Bereich gelten, in dem die Substanzmenge von der Katze noch gut vertragen wird.

Betrachten wir die bei jeder Dosierung erhaltenen Ergebnisse, so stellt sich die Frage, welche Dosierung therapeutisch am günstigsten Ver= wendung finden kann. Wir müssen also Wirkungen (Steigerung der Gehirndurchblutung) und Nebenwirkungen (Blutdruckabfall) gegeneinander abwägen.

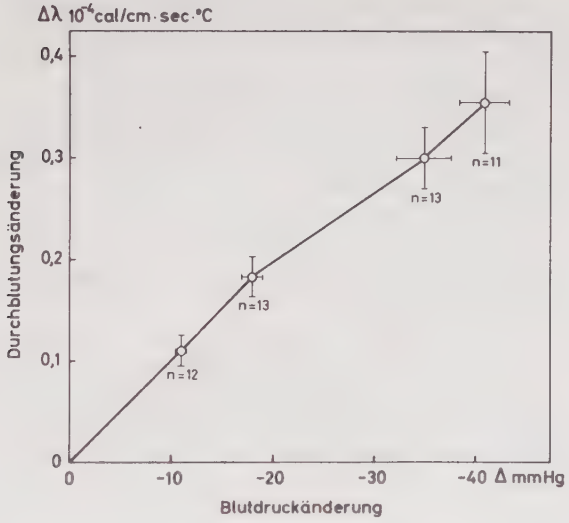


Abb.13: Beziehung zwischen der Änderung des Blut= drucks und der Gehirndurchblutung nach 3,6,15 und 30 mg/kg L 3428 i.v. (Katze, narkotisiert)

Die eindrucksvollsten Wirkungen werden bei der höchsten Dosierung erzielt. Hier besitzen Δh und $t_{max/2}$ den größten Mittelwert. Der arterielle Druck= abfall hat jedoch mit 41 mm Hg ein derartiges Ausmaß, daß diese Dosierung therapeutisch nicht verwendet werden kann. Auch bei 15 mg/kg L 3428 ist der Blut= druckabfall mit 35 mm Hg noch zu groß. Erst nach 6 mg/kg L 3428 fällt der arterielle Druck mit 18 mm Hg um einen gerade noch als vertretbar erscheinenden Wert. Da bei dieser Dosis die Durchblutung drei Minuten lang fast 10% über der Ruhedurchblutung liegt und die Halbwertzeit noch acht Minuten beträgt, kann sie als therapeutisch verwendbar angesehen werden. Ein noch geringerer Blutdruckabfall von 11 mm Hg tritt zwar nach Injektion von 3 mg/kg L 3428 ein, doch haben hier Δh und $t_{max/2}$ eine wesentlich kleineren Wert.

Wenn hier also die Dosierung von 6 mg/kg L 3428 in ihrer Wirkung auf die Gehirndurchblutung als therapeutisch günstigste angesehen wird, so stimmt das fast mit den Untersuchungen von HALLWACHS (1969) überein. Er untersuchte die Wirkung von L 3428 auf die Myokarddurchblutung an narkotisierten Katzen und fand die besten Ergebnisse nach Injektion von 5 mg/kg.

b) Tebonin

Bei den Versuchen mit Tebonin läßt sich in jeder der drei Versuchsreihen ein deutlicher Anstieg der Gehirndurchblutung feststellen.

Die unter D.b)3. beschriebene und aus nur vier Einzelversuchen bestehende Kurve läßt keine eindeutige Aussage zu. Sie zeigt zwar auch eine Durchblutungserhöhung, doch kann diese nicht als signifikant bezeichnet werden.

Zwei weitere Mittelwertkurven, die unter D.b)1.u.2. beschrieben und aus 10 Versuchen gebildet wurden, zeigen einen sehr langsamen Anstieg der Gehirndurchblutung, der bei beiden Kurven erst nach 120 min zu einer signifikanten Veränderung führt. Diese ist bei der ersten Versuchsreihe mit $\Delta\lambda = 0{,}09 \pm 0{,}03 \cdot 10^{-4}$ cal $sec^{-1} cm^{-1} {}^{\circ}C^{-1}$ allerdings wesentlich geringer als bei der zweiten Versuchsreihe, wo $\Delta\lambda$ $0{,}21 \pm 0{,}05 \cdot 10^{-4}$ beträgt. Hiernach steigen beide Kurven beinahe kontinuierlich an. Während die erste Kurve, die nach 360 min erst ihren größten $\Delta\lambda$-Wert von $0{,}31 \pm 0{,}05 \cdot 10^{-4}$ aufweist, bei Versuchsende noch eine ansteigende Tendenz zeigt, erreicht die zweite Kurve bei 300 min schon ein Maximum von

$\Delta\lambda = 0{,}4 \pm 0{,}04 \cdot 10^{-4}$ und fällt dann langsam wieder ab. Diese Unterschiede und auch die Tatsache, daß die erste Kurve 30 min nach Versuchsbeginn noch keine, die zweite aber schon eine leichte Durchblutungserhöhung anzeigt, deuten auf eine unterschiedlich schnelle Resorption des Tebonins in der Muskulatur der Hunde hin. Übereinstimmend lassen jedoch beide Versuchsreihen den Schluß zu, daß Tebonin, intramuskulär injiziert, eine langsam einsetzende, langandauernde Erhöhung der Gehirndurchblutung bewirkt.

Wenn wir die Ruhedurchblutung des ersten Versuches mit der des letzten Versuches einer Versuchsreihe vergleichen, so fällt auf, daß in beiden Versuchsreihen ein Anstieg von λ_R zu verzeichnen ist. Es ist also möglich, daß Tebonin nicht nur, wie beschrieben wurde, während eines mehrere Stunden dauernden Versuches die Durchblutung erhöht, sondern auch bei regelmäßiger Gabe innerhalb einer Versuchsreihe die Ruhedurchblutung ansteigen läßt. Ob diesem Phänomen eine Kumulation im Organismus oder ein anderer Mechanismus zugrunde liegt, ist eine noch offene Frage.

c) Nikotinsäure

In beiden unter D.c) beschriebenen Versuchsreihen ist keine deutliche Veränderung der Gehirndurchblutung festzustellen. Da Nikotinsäure im Darm gut resorbiert wird, kann diese Erscheinung nicht durch die Art der Applikation bedingt sein. Eine wie beim Tebonin auftretende Erhöhung von λ_R innerhalb einer Versuchsreihe war nach regelmäßiger Gabe von NSD nicht zu verzeichnen. Diese Ergebnisse bestätigen die Aussagen von RICH u. Mitarb. (1953) sowie GOTTSTEIN (1962), die ebenfalls keine Erhöhung der Gehirndurchblutung nach Gabe von NSD feststellen konnten.

F. Zusmmenfassung

Die Substanzen L 3428, Tebonin und ein Nikotinsäure=derivat wurden nach der Methode von BETZ u. HENSEL (1962) in ihrer Wirkung auf die Gehirndurchblutung untersucht. L 3428 ließ bei narkotisierten Katzen die Gehirndurchblutung ansteigen und den Blutdruck abfallen. Tebonin führte bei wachen Hunden zu einer langsam einsetzenden, langandauernden Durchblutungs=erhöhung, während das Nikotinsäurederivat keine Wirkung zeigte.

Tabelle 1: Änderung der Gehirndurchblutung nach Gabe von im Mittel 3 mg/kg L 3428

Zeit (min) nach Inj.d.Substanz	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15
$\Delta\lambda$ (10^{-4}cal $sec^{-1}cm^{-1}\,{}^{o}C^{-1}$)	0,0	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
	0,0	0,1	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,0
	0,2	0,1	0,1	0,0	-0,1	-0,1	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1	0,0
	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,1	0,0
	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1
	0,1	0,1	0,1	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,2
	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	-
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,1	0,1	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	0,0
	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
M	0,05	0,08	0,05	-0,01	-0,02	-0,03	-0,03	-0,02	-0,02	-0,01	-0,02
σ_M	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,02	0,02	0,03
M(% d. Ruhe= durchblutung)	3,8	6,2	3,8	-0,8	-1,9	-1,9	-2,3	-1,5	-1,5	-0,8	-1,5
$\sigma_{M(\%\ d.R.)}$	1,5	1,3	1,2	1,2	0,9	0,9	1,4	1,9	1,7	1,8	1,9

Tabelle 2: Änderung der Gehirndurchblutung nach Gabe von im Mittel 6 mg/kg L 3428

Zeit (min) nach Inj.d.Substanz	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15
$\Delta\lambda$ (10^{-4}cal	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
$sec^{-1}cm^{-1}\ ^{o}C^{-1}$)	-0,1	0,1	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,2	-0,1	-0,2	-0,2
	0,1	0,2	0,1	0,0	-0,2	-0,2	-0,3	-0,3	-0,3	-0,2	-0,2
	0,1	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,0
	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0
	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
	0,1	0,1	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,2
	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0
	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1
	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1
	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
M	0,06	0,12	0,12	0,12	0,11	0,09	0,05	0,05	0,05	0,03	0,00
σ_M	0,02	0,02	0,03	0,03	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
M(% d. Ruhe= durchblutung)	4,6	9,2	9,2	9,2	8,5	6,9	3,8	3,8	3,8	2,3	0,0
σ_M(% d.R.)	1,5	1,7	2,2	2,5	2,8	2,8	3,0	3,0	2,8	2,7	3,0

Tabelle 3: Änderung der Gehirndurchblutung nach Gabe von im Mittel 15 mg/kg L 3428

Zeit [min] nach i.v.-Gabe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15
$\Delta\lambda$ (10^{-4} cal cm^{-1} s^{-1} °C^{-1})	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	-0,2
	0,0	-0,1	0,1	0,3	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	-0,5
	-0,1	0,1	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	-0,1
	-0,2	-0,2	-0,1	-0,1	0,2	0,3	0,5	0,5	0,3	0,2	0,2
	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,0
	0,2	0,3	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
	-0,1	0,0	0,1	0,2	0,4	0,4	0,4	0,3	0,2	0,1	-0,1
	0,0	0,1	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2
	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2
	0,0	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	0,0	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
	-0,1	-0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1
	-0,1	0,1	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1
$\bar{M}$	0,01	0,07	0,16	0,22	0,25	0,24	0,25	0,23	0,18	0,15	0,15
$\sigma_{\bar{M}}$	0,04	0,03	0,03	0,02	0,03	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03	0,06
M(% d. Ruhedurchblutung)	0,8	5,4	12,3	16,9	19,0	18,5	19,0	17,5	13,8	11,5	1,2
$\sigma_{M(\%\ d.R.)}$	3,1	2,3	2,6	1,7	2,3	2,3	3,1	2,3	2,3	2,3	4,3

Tabelle 4: Änderung der Gehirndurchblutung nach Gabe von im Mittel 30 mg/kg L3428

Zeit (min) nach Inj.d.Substanz	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15
(10^{-4}cal	0,0	0,1	0,4	0,6	0,6	0,5	0,5	0,6	0,5	0,4	0,3
$sec^{-1}cm^{-1}\,{}^{o}C^{-1}$)	0,0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
	0,0	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1	-0,1
	0,2	-0,1	0,0	0,1	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,4
	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-0,1
	-0,1	-0,1	0,0	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0
	-0,1	0,5	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	-0,1
	-0,1	-0,1	0,0	0,2	0,3	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5	0,6
	-0,1	0,1	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2
	0,0	0,0	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2
	0,1	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1
M	0,01	0,11	0,14	0,19	0,22	0,22	0,23	0,24	0,22	0,21	0,15
M	0,03	0,06	0,04	0,05	0,05	0,05	0,06	0,07	0,06	0,06	0,07
M(% d. Ruhe= durchblutung)	0,8	8,5	10,5	14,6	17,0	17,0	17,7	18,5	17,0	16,2	11,5
M(d.)	2,5	4,3	2,8	3,9	3,7	4,0	4,5	5,4	4,8	4,6	5,2

Tabelle 5: Blutdruckänderung nach Gabe von im Mittel 3 mg/kg L 3428

Zeit (min) nach Inj.d.Substanz	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15
Blutdruckänderung (mm Hg)	-6	-10	-8	-5	-4	-1	-3	-4	-3	-4	-3
	-12	-7	-4	2	1	3	4	5	6	2	0
	-10	-8	-5	-4	-3	-1	-2	2	0	0	1
	-10	-5	-5	-5	-6	-4	-3	-3	-2	0	0
	-8	-10	-9	-7	-	-	-9	-8	-7	-4	0
	-14	-15	-14	-13	-2	-3	-2	-2	-3	-2	-
	-5	-10	-10	-10	-6	-5	-2	-2	-3	-2	-
	-10	-8	-5	-4	-3	0	1	0	-	-	-
	-12	-10	-8	-6	-5	-4	-3	-4	-4	-3	-3
	-10	-7	-6	-4	-3	-3	-2	-3	-3	-2	-2
	-10	-7	-5	-2	-2	0	1	0	0	0	-
M	-10	-9	-7	-5	-3	-2	-2	-2	-1,9	-1,8	-1,2
σ_M	0,8	0,8	0,9	1,2	0,6	0,9	0,8	1,0	1,1	0,6	0,7

Tabelle 6: Blutdruckänderung nach Gabe von im Mittel 6 mg/kg L 3428

Zeit (min) nach Inj.d.Substanz	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15
Blutdruckänderung (mm Hg)	-5	-10	-11	-8	-7	-7	-7	-6	-6	-6	-4
	-10	-20	-17	-13	-11	-10	-10	-10	-8	-8	-9
	-10	-20	-18	-12	-10	-5	-2	-4	-1	-1	-2
	-17	-24	-25	-20	-13	-9	-6	-6	-4	-4	-3
	-20	-15	-17	-18	-18	-13	-10	-	-	-	-
	-15	-15	-13	-10	-7	-6	-5	-5	-3	-3	-1
	-18	-18	-15	-13	-10	-8	-7	-5	-5	-2	0
	-14	-15	-11	-8	-8	-5	-5	-4	-4	-3	0
	-18	-17	-13	-10	-8	-8	-10	-8	-11	-10	-7
	-20	-18	-15	-11	-9	-7	-5	-5	-5	-3	-4
	-20	-17	-15	-12	-10	-8	-8	-6	-7	-2	-
	-12	-15	-7	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-3	-2
	-5	-15	-10	-11	-7	-2	-5	-3	-2	0	2
M	-14	-17	-14	-12	-10	-7	-7	-6	-5	-4	-3
σ_M	1,5	0,9	1,3	1,0	0,9	0,7	0,7	0,5	0,8	0,8	0,8

Tabelle 7: Blutdruckänderung nach Gabe von im Mittel 15 mg/kg L 3428

Zeit (min) nach Inj.d.Substanz	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15
Blutdruckänder= ung (mm Hg)	-35	-33	-28	-18	-10	-3	0	-3	0	0	10
	-40	-43	-45	-45	-43	-43	-45	-46	-46	-	-
	-35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-15	-40	-40	-40	-38	-35	-32	-30	-27	-26	-20
	-25	-55	-55	-50	-45	-40	-35	-30	-27	-23	-17
	-25	-35	-45	-45	-40	-32	-28	-24	-21	-16	-8
	-15	-20	-30	-27	-25	-20	-15	-15	-17	-10	-8
	-25	-25	-21	-20	-15	-13	-12	-10	-9	-8	-8
	-15	-20	-17	-19	-18	-16	-15	-13	-11	-9	-6
	-22	-19	-18	-17	-15	-14	-14	-14	-13	-12	-11
	-30	-26	-25	-22	-19	-15	-10	-11	-13	-11	-9
	-15	-40	-35	-33	-33	-30	-23	-19	-15	-13	-3
	-40	-30	-26	-26	-21	-18	-15	-14	-11	-10	-6
M	-26	-32	-32	-30	-27	-23	-20	-19	-17	-12	-10
σ_M	2,6	3,2	3,5	3,5	3,6	3,6	3,6	3,4	3,4	2,1	1,5

Tabelle 8: Blutdruckänderung nach Gabe von im Mittel 30 mg/kg L 3428

Zeit (min) nach Inj.d.Substanz	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15
Blutdruckänderung (mm Hg)	-32	-31	-28	-25	-24	-24	-23	-21	-22	-24	-24
	-50	-50	-50	-46	-42	-36	-36	-32	-28	-27	-
	-5	-20	-50	-40	-38	-37	-34	-30	-27	-27	-11
	-40	-50	-50	-50	-50	-50	-50	-48	-45	-43	-32
	-20	-40	-40	-35	-32	-30	-27	-24	-22	-17	-18
	-45	-45	-37	-37	-40	-37	-34	-33	-31	-31	-34
	-28	-18	-25	-30	-33	-28	-26	-24	-20	-18	-10
	-20	-30	-27	-25	-22	-20	-18	-21	-23	-25	-24
	-40	-40	-37	-34	-27	-25	-24	-21	-18	-17	-14
	-25	-30	-28	-27	-25	-22	-20	-18	-17	-17	-15
	-20	-35	-45	-50	-45	-43	-41	-38	-35	-32	-25
M	-30	-35	-37	-36	-34	-32	-30	-28	-26	-25	-20
M	3,9	3,0	3,0	2,8	2,8	2,8	2,9	2,7	2,5	2,4	2,5

Tabelle 9: λ_R und $\Delta\lambda$ (10^{-4} cal $sec^{-1} cm^{-1} {}^{o}C^{-1}$) der Gehirndurchblutung nach Gabe von 07 ml/kg Teb 04/Bi i.m. beim Hund (Abb.8)

Datum	λ_R	30' $\Delta\lambda$	60' $\Delta\lambda$	90' $\Delta\lambda$	120' $\Delta\lambda$	150' $\Delta\lambda$	180' $\Delta\lambda$	210' $\Delta\lambda$	240' $\Delta\lambda$	270' $\Delta\lambda$	300' $\Delta\lambda$	330' $\Delta\lambda$	360' $\Delta\lambda$
25.2.70	13,1	0,1	0,2	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,1	0,4	0,4	0,5	0,3
26.2.70	13,1	0,2	0,5	0,2	0,3	0,5	0,5	0,0	0,2	0,2	-0,3	0,0	0,3
27.2.70	13,3	-0,3	-0,2	0,0	0,0	0,2	0,0	0,3	0,2	0,1	0,1	0,2	0,3
2.3.70	13,0	0,0	-0,2	-0,2	0,0	0,0	0,3	0,4	0,3	0,5	0,3	0,3	0,5
3.3.70	13,2	-0,3	-0,3	-0,2	0,0	0,1	0,3	0,0	0,1	0,1	0,1	0,3	0,2
4.3.70	13,0	-0,2	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5
6.3.70	13,3	0,0	0,1	0,0	0,1	0,2	0,2	0,1	0,3	0,4	0,3	0,1	-
7.3.70	13,4	0,1	0,2	0,0	0,1	0,1	0,3	0,3	0,3	0,3	0,6	0,3	0,5
8.3.70	13,0	0,3	0,0	0,3	0,1	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	0,3	0,3	0,1
9.3.70	13,7	0,1	0,0	-0,1	0,0	-0,1	-0,1	-0,3	-0,3	-0,1	0,2	-0,1	0,1
M	13,2	0,0	0,03	0,01	0,09	0,13	0,18	0,11	0,18	0,26	0,24	0,24	0,34
σ_M	0,07	0,06	0,08	0,05	0,03	0,06	0,06	0,08	0,06	0,06	0,08	0,06	0,05

Tabelle 10: λ_R und $\Delta\lambda(10^{-4}$cal sec^{-1}cm^{-1} ^{o}C$^{-1})$ der Gehirndurchblutung nach Gabe von 0,6 ml/kg Teb 04/Bi beim Hund (Abb.9)

		30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'	270'	300'	330'	360'
Datum	λ_R	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$
5.5.70	13,3	0,0	0,1	0,2	0,1	0,0	0,4	0,2	0,5	0,5	0,3	0,3	0,5
6.5.70	13,4	0,0	-0,1	0,0	0,3	0,1	0,1	0,2	0,1	0,3	0,3	0,3	0,3
7.5.70	13,4	0,1	0,0	0,4	0,4	0,3	0,3	0,4	0,7	0,7	0,7	0,6	0,5
8.5.70	13,6	0,0	0,1	0,2	0,4	0,0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4	0,5	0,2
11.5.70	13,4	0,1	0,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12.5.70	13,9	0,1	0,2	0,3	0,3	0,4	0,3	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,3
13.5.70	14,2	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2
14.5.70	14,2	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,2	0,2	0,0	0,1	0,3	0,2	0,3
15.5.70	14,1	0,1	0,1	-0,1	0,1	0,1	0,4	0,4	0,4	0,2	0,4	0,4	0,3
16.5.70	13,9	-0,1	-0,2	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	0,2	0,5	0,5	0,4	0,4
M	13,7	0,03	0,03	0,13	0,21	0,13	0,21	0,22	0,3	0,34	0,4	0,37	0,34
σ_M	0,1	0,02	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,07	0,06	0,04	0,04	0,04

Tabelle 11: λ_R und $\Delta\lambda$(10^{-4}cal $sec^{-1}cm^{-1}$ $^oC^{-1}$) der Gehirndurchblutung nach Gabe von 0,6 ml/kg Teb 04/Bi beim Hund (Abb.10)

		30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'	270'	300'	330'	360'
Datum	λ_R	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$
18.3.70	13,7	-0,3	-0,1	0,2	0,1	0,1	-0,2	-0,2	0,2	0,0	0,1	0,1	0,2
19.3.70	13,1	0,2	0,0	0,2	0,1	0,1	0,0	0,3	0,1	0,3	0,4	0,4	0,3
24.3.70	13,9	0,1	0,2	0,3	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,0
25.3.70	13,9	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,0	0,2	0,1	0,0	-
M	13,6	0,05	0,08	0,25	0,18	0,18	0,13	0,15	0,13	0,18	0,2	0,18	0,17
σ_M	0,2	0,12	0,09	0,05	0,05	0,05	0,13	0,12	0,05	0,07	0,1	0,09	0,09

Tabelle 12: λ_R und $\Delta\lambda$(10^{-4}cal $sec^{-1}cm^{-1}$ $^oC^{-1}$) der Gehirndurchblutung nach Gabe von 100 mg/kg NSD per os beim Hund (Abb.11)

		30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'
Datum	λ_R	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$
5.3.70	13,8	0,0	0,0						
9.3.70	13,6	0,0	0,0	0,0	0,3	-0,1	0,2	0,1	-
11.3.70	13,7	-0,1	0,2	0,2	0,2	-0,1	0,2	0,2	-0,2
12.3.70	13,8	0,0	-0,2	-0,1	-0,1	-0,2	-0,2	0,0	-0,2
13.3.70	13,8	-0,4	-0,4	0,0	0,0	0,0	-0,3	0,4	0,0
14.3.70	13,9	-0,2	-0,3	-0,2	-0,1	-0,2	-0,1	-0,1	0,2
15.3.70	13,8	-0,1	0,0	-0,3	-0,3	-0,5	-0,5	-0,3	-
16.3.70	13,5	0,0	0,2	-0,1	-0,2	-0,3	-0,2	0,2	-0,2
17.3.70	13,5	0,2	-0,4	-0,2	-0,1	-0,6	-0,4	-0,5	-0,5
18.3.70	13,1	0,3	0,4	0,3	0,0	0,2	0,2	0,2	0,3
19.3.70	13,6	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,1	0,1
M	13,6	-0,02	-0,05	-0,04	-0,03	-0,18	-0,09	0,03	-0,06
ϑ_M	0,06	0,06	0,08	0,06	0,05	0,06	0,09	0,09	0,09

Tabelle 13: λ_R und $\Delta\lambda$(10^{-4}cal $sec^{-1}cm^{-1}$ $^oC^{-1}$) der Gehirndurchblutung nach Gabe von 100 mg/kg NSD per os beim Hund (Abb.12)

		30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'
Datum	λ_R	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$	$\Delta\lambda$
13.3.70	13,3	0,1	0,0	0,1	0,1	-0,1	0,3	0,0	0,1
14.3.70	13,5	0,2	0,2	-0,1	-0,1	-0,4	-0,2	-0,2	0,0
15.3.70	13,2	0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	-0,1
16.3.70	13.3	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,1	0,0	0,0
17.3.70	13,3	0,0	0,0	-0,3	-0,1	-0,3	-0,1	0,0	0,0
18.3.70	13,4	0,0	0,0	-0,1	-0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
19.3.70	13,3	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	-0,1	0,0	0,0
24.3.70	13,2	-0,3	-0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2
25.3.70	13,4	0,1	-0,1	0,1	-0,1	0,1			
M	13,3	0,02	0,00	-0,02	0,00	-0,05	0,03	0,00	0,03
δ_M	0,03	0,05	0,04	0,05	0,04	0,07	0,06	0,04	0,03

Literaturverzeichnis

1. ABDEL-AZIZ, A. M.:
A pressure response of the rabbit to nicotine-acid.
Brit J. Pharmacol. Chemother. 27(3):449-458(1966)

2. BETZ, E.:
Local heat clearance from the brain as a measurement of blood-flow in acute and chronic-experiments.
Acta Neurol. Scand. 14: 29 (1965)

3. BETZ, E.:
Die lokale Gehirndurchblutung im akuten und chronischen Experiment.
Habil.-Schrift, Marburg/Lahn (1965)

4. BETZ, E. u. H. HENSEL:
Fortlaufende Registrierung der lokalen Durchblutung im Inneren des Gehirns bei wachen, frei beweglichen Tieren.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 274: 608-614 (1962)

5. BETZ, E. u. R. WÜLLENWEBER:
Fortlaufende Registrierung der lokalen Gehirndurchblutung mit Wärmeleitsonden am Menschen.
Klin. Wochenschr. 40: 1056-1058 (1962)

6. BETZ, E. u. W. WÜNNENBERG:
Die lokale Gehirndurchblutung bei chronischem Sauerstoffmangel.
Biometeorology 2(Pt.1): 168-175 (1967)

7. BIRKMAYER, W., W. DANIELCZYK u. G. ZITA:
Tebonin^{R} bei chronischer zerebraler Mangel=durchblutung.
Med. Klinik, 62. Jahrg., Nr.11: 521-424 (1967)

8. BRUS, RYSZARD:
The influence of nicotinic-acid and its derivates on experimental artherosclerosis.
Diss. Pharmacol. 19(1): 35-36 (1967)

9. BRYDE, M. u. H. SIEBNER:
Erfahrungen mit Tebonin^{R} bei diabetischer Angiopathie.
Med. Klinik, 65. Jahrg., Nr.11: 1247-1250 (1970)

10. DEITRICK, R.E.:
Phentylenetetrazol with nicotinic-acid in the management of chronic brain syndrom.
J. Amer. Geriat. Soc. 15(2): 191-195 (1967)

11. GAU, H.-P.:
Über die Behandlung zerebraler und peripherer arterieller obliterierender Durchblutungs=störungen mit Tebonin^{R}.
Ärztl. Forsch., 23. Jahrg., Heft 3: 103-111 (1969)

12. GIBBS, F.A.:
A thermoelektric blood flow recorder in the form of a needle.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 31: 141-147 (1933)

13. GOLENHOFEN, K., H. HENSEL u. G. HILDEBRANDT:
Durchblutungsmessungen mit Wärmeleitelementen in Forschung und Klinik.
G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1963)

14. GOTTSTEIN, U.:
Der Hirnkreislauf unter dem Einfluß vasoaktiver Substanzen.
Dr. A. Hüthig-Verlag, Heidelberg (1962)

15. GRAYSON, J.:
Internal calorimetry in the determination of of thermal conductivity and blood flow.
J. Physiol (London) 118: 54-72 (1952)

16. HAINING, J. L., M. DON TURNER u. R.M. PANTALL:
Measurement of local cerebral blood flow in unanaesthetized rat using a hydrogen clearance method.
Circulation Res. 23: 313-324 (1968)

17. HALLWACHS, E.:
Prüfung der Spezifität der koronarerweiternden Substanz L 3428 mit Hilfe von Wärmeleitsonden.
Dissertation, Marburg (1969)

18. HEMMER, R. u. O. TZAVELLAS:
Zur zerebralen Wirksamkeit eines Pflanzen=präparates aus Ginkgo biloba.
Arzneimittelforschung 17: 491 (1967)

19. HENSEL, H.:
Meßkopf zur Durchblutungsregistrierung an Oberflächen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 268: 604-606 (1959a)

20. ISBISTER, W.H., P.F. SCHOFIELD u. H.B. TORRANCE:
Cerebral blood flow estimated by Xenon^{133} clearance technque.
Arch. Neurol. 14(5): 512-521 (1966)

21. KETY, S.S. u. C.F. SCHMIDT:
Nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man, theory, procedure and normal values.
J. Clin. Invest. 27: 476 (1948)

22. KETY, S.S. u. C.F. SCHMIDT:
The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal yong man.
J. Clin. Invest. 27: 484-492 (1948)

23. KOTTKE, B.A., J. BOLLMANN u. J.L. JUERGENS:
Comparison of effect of nicotinic acid on two different types of hypercholesteremia.
Circulation Res. 11: 108-114 (1962)

24. KOZAK, R.:
Regulation der Gehirndurchblutung bei Einwirkung von Kohlendioxyd.
Dissertation, Marburg (1967)

25. LASSEN, N.A. u. A. KLEE:
Cerebral blood flow determined by saturation and desaturation with Krypton-85.
Circulation Res. 16: 26 (1965)

26. LUBSEN, N.:
Experimental studies on the cerebral circulation of the unanaestetized rabbits.
Arch. néerl. Physiol. 25: 287-322 (1940)

27. MEYER,J.S, F. GOTOH, M. AKIYAMA u. S. YOSHITAKE:
Automatic recording of cerebral blood flow by nitroes oxide inhalation without blood loss.
Neurology 17(9): 838-853 (1967)

28. MEYER,J.S., K. YOSHIDA u. K. SAKAMOTO:
Automatic control of cerebral blood flow measured by electromagnetic flow meters.
Neurology 17(7): 638-648 (1967)

29. MUßGANG, G. u. J. ALEMANY:
Die Angiopathia diabetica unter Bevorzugung der Behandlung mit Tebonin^{R}.
Deutsches Med.J., 20.Jahrg.,Heft 2: 71-74 (1969)

30. MUTH, H.-W.:
Die Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit Tebonin^{R}.
Deutsches Med.J., 18.Jahrg.,Heft 11: 370-372(1967)

31. NOELL, W. u. M. SCHNEIDER:
Über die Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Gehirns. Mitteilung 4: Die Rolle der Kohlensäure.
Phlügers Arch. ges. Physiol. 247: 514-527 (1944)

32. NOYONS, A.K., M.v.WESTENRIJK u. J.JONGBLOED:
Recherches sur la regulation de debit circulatoire du cerveau.
Arch. néerl. Physiol. 21: 377-432 (1936)

33. PATTERSON,J.L., A.HEYMAN, L.L.BATTEY u. R.W.FERGUSON:
Threshold of response of the cerebral vessels of man to increase in blood carbone dioxid.
J. Clin. Invest. 34: 1857 (1955)

34. PETER. H., J.FISEL u. W.WEISSER:
Zur Pharmakologie der Wirkstoffe aus Ginkgo biloba.
Arzneimittelforschung, Nr.16: 719 (1966)

35. PFEIFFER, D.:
Die lokale Gehirndurchblutung bei Injektion Pyrimidinen, Pteridinen und Purinen.
Dissertation, Marburg (1964)

36. RICH,M., P.SCHEINBERG u. M.S.BELLE:
Relationship beetween cerebrospinal fluid-pressure changes and cerebral blood flow.
Circulation Res.: 389-395 (1953)

37. SAVENKO, P.M.:
Treatment by cetamiphen and nicotinic acid in patients with coronary artherosclerosis.
Kardiologiya 7(4): 50-63 (1967)

38. SCHNEIDER, M. u. D. SCHNEIDER:
Untersuchungen über die Regulierung der Gehirndurchblutung, Einwirkung verschiedener Pharmaka auf die Gehirndurchblutung.
Arch. exp. Path. Pharmak. 175: 640-664 (1934)

39. SHACKELFORD, R.T. u. S.A. HEGEDUS:
Factors effecting cerebral blood flow: Experimental review: Sympathectomie, hypothermia, CO_2inhalation and papaverine.
Ann. Surg. 163(5): 771-777 (1966)

40. SHEIFFERLE, E.:
Zur Topographie des Gehirns bei lang- und kurzköpfigen Hunderassen.
Acta Anat. 63(3): 346-362 (1966)

41. SIDORUK, G.Y.:
Data on the effect of nicotinic acid esters on the vascular system.
From: REF ZH OTD VYP FARMAKOL KHIMIOTER SREDSTVA TOKSIKOL, No.8.54.400. (1967)

42. SCIBEL, B.J.:
Use of nicotinic acid in cases of myocardinal infarctions.
Klin. Med. 44(8): 60-65 (1966)

43. STOCK, K. u. WESTERMANN:
Hemmung der Lipolyse durch α- und β-Sympathikolytika, Nicotinsäure und Prostaglandin E_1.
Naunyn Schmiedenbergs Archiv Pharmakol. Exp. Pathol. 254(4): 334-354 (1966)

44. VIANCOS,J., P.H.SECHZER, A.S.KEATS u. M.E.DE BAKEY:
Internal jugular venous oxygen tension as a index of cerebral blood flow during carotid endarterectomie.
Circulation Res. 34(5): 875-882 (1966)

45. ZUNCHT, G.:
Zur Frage der Erfassung der lokalen Hirndurchblutung mit Differentialthermoelementen in Metallschäften.
Acta Bio. Med. Ger. 15(4): 393-404 (1965)

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Marburg:

Beckmann, Brück, Buchholz, Dimroth, Golenhofen, Graul, Hamelmann, Hensel, Herfrath, Heuser, Hohorst, Hort, Hupe, Jacob, Kamke, Karlson, Koransky, Korb, Kunz, Linneweh, Lübbers, Mahr, Mann, Martini, Mattes, du Mesnil de Rochemont, Petry, Pots, Rodeck, Rodenhäuser, Rohen, Schimassek, Schirren, v. Schlosser, Schmid, Schmitz-Moormann, Seidel sen., Seidel jun., Sekeris, Siegert, Siess, v. Stosch, Straub, Vogell, Vogt, Voss, Walcher, Wendt, Wigand, Witzel, Zilliken

in Kiel:

Büttner, Gottstein, Gärtner, Lennert, Lüllmann, Luh, Overbeck, Remagen, Schaefer

in Essen:

Arnold, Bock, Brettschneider, Klosterkötter, Linsemeier, Meesmann, Nordmeyer, Sachs, Schlegel, Wagemann

Herrn Professor Dr. med. H. Hensel, Direktor des Physiologischen Institutes der Philipps-Universität Marburg an der Lahn, danke ich für die Überlassung des Themas der Arbeit und eines Arbeitsplatzes in seinem Institut. Er war immer bereit, mir bei auftretenden Schwierigkeiten wertvolle Ratschläge zu geben.

Zu danken habe ich auch Herrn Dozent Dr. rer. nat. L. Priebe, der mich in die Methodik der Durchblutungsmessung einführte.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Berndt, der immer Zeit fand, mir bei den Operationen und Versuchen zu assistieren.

Lebenslauf

Am 5. 9. 1944 wurde ich als Sohn des Gewerbeoberlehrers Friedrich Schmidt und seiner Ehefrau Paula, geb. Krömker, in Barkhausen an der Porta Westfalica geboren.
Von Ostern 1951 bis Ostern 1955 besuchte ich die Volksschule in Barkhausen/Porta, danach das Staatliche Bessel-Gymnasium in Minden/Westfalen. Ostern 1964 bestand ich am mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig dieser Schule die Reifeprüfung. Anschließend leistete ich einen einjährigen Wehrdienst ab.

Ab Sommersemester 1965 studierte ich an der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn. Da ich keinen Studienplatz an der Medizinischen Fakultät erhielt, war ich zunächst zwei Semester Student der Naturwissenschaftlichen Fakultät und konnte erst danach mit dem eigentlichen Medizinstudium beginnen. Nach dem Sommersemester 1966 bestand ich das Vorphysikum und nach drei weiteren Semestern das Physikum. Im Sommersemester 1968 studierte ich an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel. Anschließend kehrte ich für drei Semester nach Marburg zurück. Ab Sommersemester 1970 studierte ich am Klinikum in Essen, wo ich bis zum 8. 7. 1971 das Staatsexamen ablegte.